

Studien in der Benzimidazolreihe I

Von WOLFGANG KNOBLOCH und HELMUT SCHÄFER¹⁾

Inhaltsübersicht

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Zusammenhänge von chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung in der Benzimidazolreihe²⁾ wurde eine Reihe von 1-Diäthylamino-5-chlor-benzimidazolen synthetisiert, die in 2-Stellung unterschiedliche Substituenten tragen. Ihr chemisches Verhalten und ihre physikalischen Eigenschaften wurden untersucht.

Die Diäthylaminoalkyl-Seitenkette ist bei der Synthese von Arzneimitteln von großem Interesse. Ihre Kettenlänge ist von besonderer Wichtigkeit. Die Äthyl- und die Propylketten stellen den Hauptanteil dar und werden als wirksamste Gruppierung angesehen, während Kettenverzweigung durch Methylgruppen die pharmakologisch erwarteten Effekte modifizieren, oder sogar steigern können. Durch Zusammenwirken mit verschiedenen anderen Substituenten am Molekül werden die Effekte oft noch wesentlich verändert. So konnte bei den von HUNGER³⁾ synthetisierten 1-Diäthylaminoäthyl-2-benzyl-benzimidazolen durch Einführung z. B. einer Nitrogruppe in Stellung -5 und durch Substitution des Benzylrestes mittels Alkoxygruppen eine enorme Veränderung der analgetischen Effekte erreicht werden. Hierfür gibt es mehrere Deutungen. Die eine beruht in der Annahme, daß durch die Variation der Substituenten eine Änderung im physikalischen Verhalten der Moleküle eintritt, oder daß die Stabilität des Moleküls verändert wird, so daß verschiedenartige Abbauprodukte entstehen, die der eigentliche Träger der Wirkung sein können.

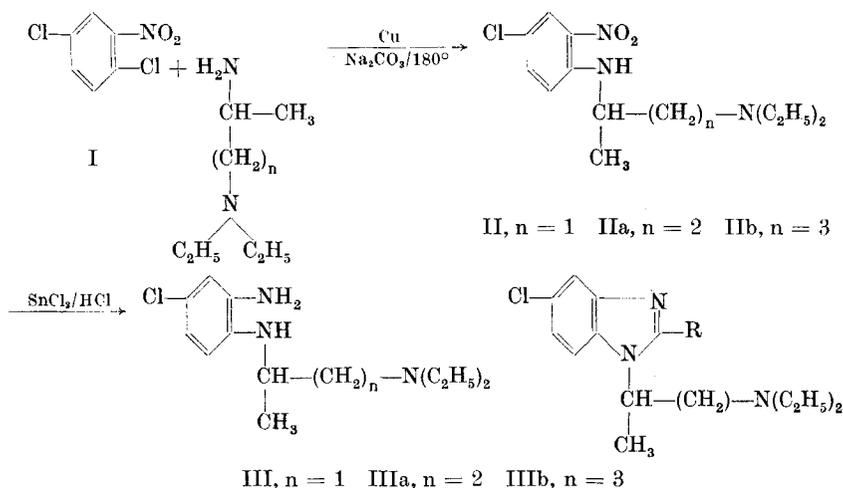
Wir untersuchten deshalb das 5-Chlorbenzimidazol, welches mit verzweigten Diäthylaminoalkylketten unterschiedlicher Länge in 1-Stellung substituiert war.

¹⁾ Aus der Diplomarbeit HELMUT SCHÄFER, Berlin 1958.

²⁾ W. KNOBLOCH u. F. STAHL, Pharmakologisch wirksame Benzimidazole. V. Mitt.; Monatsberichte d. Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin I, 240–246 (1959); IV. Mitt. Chem. Ber. **91**, 2562 (1958).

³⁾ A. HUNGER, J. KERBLE, A. ROSSI u. K. HOFFMANN, Helv. chim. Acta **43**, 800 u. 1032 (1960); s. a. Experientia **13**, 400 (1957).

Dazu wurden folgende Derivate hergestellt: das 1-Diäthylamino-2-aminopropan, das 1-Diäthylamino-3-aminobutan und das 1-Diäthylamino-4-aminopentan. Diese Diamine wurden mit 2,5-Dichlornitrobenzol in Gegenwart von Cu-Pulver und Natriumcarbonat kondensiert⁴⁾. Die mit guter Ausbeute erhaltenen N-Diäthylaminoalkyl-2-nitro-4-chloraniline wurden zu Diaminen reduziert und diese in die verschiedenen Benzimidazole überführt.



Diese Methode war der N-Alkylierung des 5-Chlorbenzimidazols⁵⁾ überlegen, da keine Stellungsisomeren auftreten und das 2,5-Dichlornitrobenzol leichter zugänglich ist. Ebenso brachte die Alkylierung der N-tosylierten 4-Chlor-2-nitroaniline keine höhere Ausbeute⁶⁾. Die zur Umsetzung notwendigen Diäthylaminoalkylamine wurden durch aminierende Reduktion der über eine MANNICH-Reaktion oder Acetessigestersynthese erhaltenen Ketone oder deren Oxime hergestellt. Das Diäthylaminopropanon-(2) wurde in ammoniakalischem Alkohol mit RANEY-Nickel zum Diamin hydriert. Beim Butanderivat führte das gleiche Verfahren⁷⁾ zu einer Abspaltung von Diäthylamin, wie auch von TUDA⁸⁾ bei der Hydrierung an platinierter Kohle beobachtet werden

⁴⁾ F. E. KING u. a., J. chem. Soc. London **1946**, 681; **1948**, 1926; M. M. NEEMAN, J. chem. Soc. London **1946**, 811; R. B. BARLOW, H. R. JUG, J. chem. Soc. London **1950**, 713; **1951**, 2225; R. L. MCKEE, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1904 (1946); J. B. WRIGHT, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2035 (1949); JONES u. SHONLE, J. chem. Soc. London **68**, 2246 (1946).

⁵⁾ N. M. KISSMANN, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1185 (1957).

⁶⁾ N. M. KISSMANN, l. c. F. E. KING l. c., M. A. WHITELEY u. E. H. USHERWOOD, J. chem. Soc. London **123**, 1069 (1923).

⁷⁾ L. HASKELBERG, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2811 (1948).

⁸⁾ KYOSUKE u. TUDA, Chem. Abstr. **36**, 3154 (1942).

konnte. Er erhielt hierbei 65% Diäthylamin und nicht das von ihm erwartete Diäthylaminobutanol. Das gewünschte Diamin konnte von uns durch Reduktion des Oxims mit Na in Butanol erhalten werden.

Das Diäthylamino-4-aminopentan wurde in einer modifizierten Methode nach DOERING⁹⁾ erhalten.

Zur Durchführung der Ringschlüsse wurden die o-Phenylendiamine III, IIIa und IIIb durch Kochen mit den entsprechenden Carbonsäuren in 4–6 n-HCl nach PHILLIPS¹⁰⁾, durch Verschmelzen der Komponenten bei 180–200 °C¹¹⁾ oder durch Behandeln mit Säurechloriden in einem inerten Lösungsmittel bei Gegenwart von Pyridin¹²⁾ zur Umsetzung gebracht.

Es gelang so die Synthese der drei Grundkörper und deren 2-Methyl-, 2-Hydroxymethyl-, 2-Benzyl-, 2-p-Methoxybenzyl-, 2-Phenyl- und 2-p-Chlorphenylderivate (s. Tab. 1).

Die erhaltenen Benzimidazolbasen sieden je nach Molekulargewicht zwischen 180 und 280 °C/3 mm. Es sind schwach gelblich gefärbte Öle, die bei 20 °C zu einem Sirup und bei –60° zu spröden Gläsern erstarren. Einige der ölig erhaltenen Verbindungen erstarrten erst nach monatelangem Stehen zu wachsartigen Kristallen. Sie schmelzen dann unterhalb 90 °C über einen breiten Temperaturbereich. Die Basen sind in Wasser schwer, in organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Mit Säuren bilden sie äußerst hygroskopische Salze, mit Ausnahme der Pikrate, welche gut ausgebildete Kristalle bilden. In Anlehnung an frühere Arbeiten¹³⁾ sollten auch die 2-[Bis-(β-chloräthyl)aminomethyl]-derivate hergestellt werden. Die erforderlichen Chlormethylverbindungen IV, IVa und IVb konnten nur als Dipikrate isoliert werden und ließen sich in Form der freien Base selbst im Hochvakuum nicht unzersetzt destillieren. Ihre Hydrochloride waren nur ölig zu erhalten. Die Kondensation mit Diäthanolamin führte dann auch zu uneinheitlichen Produkten. Der Versuch, III mit Diäthanolaminoessigsäure¹⁴⁾¹⁵⁾ zu kondensieren, blieb ohne Erfolg. W. S. GUMP und E. J. NIKAWITZ¹⁵⁾ beschrieben diese Reaktion beim 4-Chlor-o-phenylendiamin auch nur mit mäßigen Ausbeuten. Das Zusammenschmelzen der Komponenten bei 180 bis 200 °C führte zu völliger Verharzung.

⁹⁾ DOERING u. a., J. Amer. chem. Soc. **73**, 3082 (1951).

¹⁰⁾ M. A. PHILLIPS u. R. B. BARLOW l. c.; J. chem. Soc. London **1928**, 2393.

¹¹⁾ F. E. KING u. a. l. c.

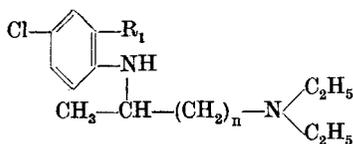
¹²⁾ R. L. MCKEE u. a. l. c.

¹³⁾ W. KNOBLOCH, III. Mitt. Chem. Ber. **91**, 2557 (1958).

¹⁴⁾ N. W. CHROMOW-BORISOW u. A. L. REMISOW, J. allgem. Chemie (russ.) **23**, 598 (1953); s. a. M. IZUMI, Pharm. Bull. (Japan) **2**, 1954.

¹⁵⁾ W. S. GUMP, E. J. NIKAWITZ, GRIGOROWSKI, J. org. Chemie **24**, 712 (1959).

Tabelle 1

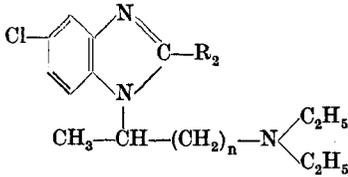


Nr.	n	R ₁	R ₂	Sdp. ₃	Schmp.	Hydrochlorid	Pikrat
II	1	NO ₂		167—168			158—160 ^d
IIa	2	NO ₂		179—182			
IIb	3	NO ₂		196—197			
III	1	NH ₂		152—156	40—43		
IIIa	2	NH ₂		161—163		140—145 ^c	
IIIb	3	NH ₂		175—177			
IV	1		H	178—183	Ö1	238—243 ^b	183—185 ^e
IVa	2		H	185—190	Ö1		202—203 ^e
IVb	3		H	195—198	Ö1		165—167 ^e
V	1		—CH ₃		Ö1		160—162 ^d
Va	2		—CH ₃		Ö1		252—254 ^c
Vb	3		—CH ₃		Ö1		200—203 ^e
VI	1		—CH ₂ OH	170—180	45—69	159—167 ⁺⁺	188—192 ^e
VIa	2		—CH ₂ OH	195—205	Ö1	201—216	198—200 ^e
VIb	3		—CH ₂ OH	220—225	Ö1	151—153	177 ^e
VIIa	2		—CH ₂ Cl		Ö1		218—222 ^e
VIIb	3		—CH ₂ Cl		Ö1		191—193 ^e
VIII	1		Benzyl	215—220	Ö1 ⁺⁺	64—72 ^a	213—218 ^e
VIIIa	2		Benzyl	210—218	Ö1 ⁺⁺		226—230 ^e
VIIIb	3		Benzyl	220—227	Ö1		182—185 ^e
IX	1		p-Methoxybenzyl	230—235	Ö1		217—222 ^e
IXa	2		p-Methoxybenzyl	240—245	Ö1 ⁺⁺		199—204 ^e
IXb	3		p-Methoxybenzyl	240—250	Ö1		185—187 ^e
X	1		Phenyl	237—240	Ö1 ⁺⁺	221—224 ^b	
Xa	2		Phenyl	220—240	Ö1 ⁺⁺		
Xb	3		Phenyl	260—265	Ö1		192—195 ^e
XI	1		p-Chlorphenyl	240—255	Ö1	174—183 ^b	
XIa	2		p-Chlorphenyl	255—260	Ö1		83—87 ^d
XIb	3		p-Chlorphenyl	270—275	Ö1		184—203 ^e

a = Monohydrochlorid; b = Dihydrochlorid; c = Trihydrochlorid; d = Monopikrat; e = Dipikrat; B = Base; ++ = erstarrt nach längerem Stehen wachsartig; i = ionogen gebundenes Chlor

Zur Charakterisierung ihrer physikalischen Eigenschaften wurden von den o-Phenylendiaminen und den Benzimidazolen die U.V.-Spektren aufgenommen¹⁶⁾. Aus den erhaltenen Spektren lassen sich in guter

¹⁶⁾ Die Aufnahmen erfolgten mit dem Zeiss'schen Universal-Spektral-Photometer.



Summenformel	M. G.	Berechnet			Gefunden		Cl
		C	H	Cl	C	H	
$C_{19}H_{23}ClN_6O_9$	514,8			6,89			6,65
$C_{13}H_{22}ClN_3^B$	255,7	61,04	8,67	13,87	61,24	8,91	13,59
$C_{14}H_{27}Cl_4N_3$	379,2	44,42	7,18	28,07	44,73	7,69	27,00
$C_{14}H_{20}ClN_3^B$	338,7 ^b	49,65	6,55	20,95 ⁱ	49,22	6,65	20,54 ⁱ
$C_{27}H_{28}ClN_9O_{14}^e$	738,0 ^e	44,00	3,83	4,80	44,34	4,04	4,31
$C_{28}H_{30}ClN_9O_{14}^e$	752,0 ^e	44,68	4,02	4,72	44,55	4,13	4,41
$C_{27}H_{29}ClN_9O_{14}^d$	508,9 ^d	49,64	4,96	6,97	49,36	4,87	6,11
$C_{28}H_{30}ClN_9O_{14}^e$	752,1 ^e	44,76	4,02	4,72	44,58	4,14	4,72
$C_{29}H_{32}ClN_9O_{15}^e$	766,1 ^e	45,50	4,22	4,63	45,25	4,31	4,76
$C_{27}H_{28}ClN_9O_{15}^e$	295,8 ^B	60,90	7,50	—	61,08	7,22	—
$C_{28}H_{30}ClN_9O_{15}^e$	768,1 ^e	43,80	3,94	4,62	43,90	4,57	4,36
$C_{29}H_{32}ClN_9O_{15}^e$	782,1 ^e	44,54	4,13	4,53	44,99	4,48	4,83
$C_{28}H_{29}Cl_2N_9O_{14}$	786,5 ^e	42,75	3,92	9,01	42,66	3,85	8,46
$C_{29}H_{31}Cl_2N_9O_{14}$	800,5	43,50	3,91	8,86	43,61	3,86	8,49
$C_{21}H_{26}ClN_3^B$	814,1 ^e	48,68	3,96	—	48,49	4,07	—
$C_{34}H_{34}ClN_9O_{14}^e$	828,2 ^e	49,31	4,14	—	49,45	4,17	—
$C_{35}H_{36}ClN_9O_{14}$	842,2 ^e	49,91	4,31	—	50,18	4,63	—
$C_{34}H_{34}ClN_9O_{15}$	844,2 ^e	48,37	4,06	—	48,29	4,54	—
$C_{35}H_{36}ClN_9O_{15}^e$	858,2 ^e	48,98	4,23	—	48,80	4,35	—
$C_{36}H_{38}ClN_9O_{15}$	872,2 ^e	49,57	4,39	—	49,73	5,01	—
$C_{20}H_{26}Cl_3N_3$	414,8 ^b	57,92	6,32	—	58,23	6,73	—
$C_{21}H_{26}ClN_3$	355,9 ^B	70,87	7,36	—	70,42	7,80	—
$C_{34}H_{34}ClN_9O_{14}$	828,2 ^e	49,31	4,14	—	49,57	4,59	—
$C_{20}H_{23}Cl_2H_3^B$	376,3 ^B	63,83	6,16	—	63,68	6,96	—
$C_{33}H_{31}Cl_2N_9O_{14}^d$	390,4 ^B	64,61	6,46	—	64,59	6,67	—
$C_{34}H_{33}Cl_2N_9O_{14}^e$	862,6 ^e	47,34	3,86	—	47,06	4,47	—

Übereinstimmung der Einfluß der Kettenlänge der Diäthylaminoalkylkette und der in 2-Stellung stehenden Substituenten erkennen. In Tab. 2 sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

Tab. 2a enthält die Absorptionsmaxima und -minima der o-Phenyldiaminderivate III, IIIa und IIIb und als Vergleichssubstanz die des o-Phenyldiamins. In Tab. 2b sind die entsprechenden Werte der erhaltenen Benzimidazole, sowie der Vergleichssubstanzen Benzimidazol

und 5-Chlorbenzimidazol aufgeführt. Die dazu gehörigen molaren Extinktionskoeffizienten sind in Klammern mit angegeben. Sie wurden nach dem LAMBERT-BEERSchen Gesetz errechnet. Durch Einführung der basischen Seitenketten machte sich eine allgemeine Verschiebung der Maxima nach dem langwelligen Gebiet hin bemerkbar, in saurer Lösung dagegen nach dem kurzwelligen Bereich. Bei den o-Phenylendiaminen ist der starke Extinktionsabfall mit zunehmender Länge der basischen Seitenkette auffällig.

Tabelle IIa

Verbindung	Lösungs- mittel	Maxima ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) in $m\mu$		Minima ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) in $m\mu$	
o-Phenylendiamin	Alkohol	220 (6,3)	295 (2,5)	—	267 (0,6)
N-(3'-Diäthylamino- propyl-(2'))-2-amino- 4-chloranilin (III)	Methanol	254 (11,8)	305 (4,1)	238 (7,1)	279 (1,4)
	0,1 n · HCl	245 (19,6)	297 (1,9)	—	270 (0,7)
N-(4'-(Diäthylamino- butyl-(2'))-2-amino- 4-chloranilin (IIIa)	Methanol	255 (11,8)	307 (4,0)	239 (6,3)	281 (1,3)
	0,1 n · HCl	247 (16,5)	296 (2,1)	222 (4,3)	273 (1,1)
N-(5'-(Diäthylamino- pentyl-(2'))-2-amino- 4-chloranilin (IIIb)	Methanol	255 (13,0)	309 (4,2)	240 (6,4)	282 (1,5)
	0,1 n · HCl	239 (11,1)	291 (2,5)	224 (7,6)	270 (1,3)

Zur weiteren Charakterisierung wurden die o-Phenylendiamine und die als freie Basen vorliegenden Benzimidazole potentiometrisch titriert und ihre Basizitätskonstanten berechnet.

1. Die Benzimidazolbasen liegen in salzsaurer Lösung als Dihydrochloride vor, die stark hydrolytisch gespalten sind. Die Monohydrochloride reagieren in Abhängigkeit von den Substituenten in 1- oder 2-Stellung neutral bis schwach sauer.

2. Die Basizität steigt bei den Benzimidazolbasen mit zunehmender Kettenlänge der Diäthylaminoalkylreste an; hierbei wird K_1 stark, K_2 sehr wenig erhöht.

3. K_1 wird weiterhin durch die Substituenten in 2-Stellung vergrößert und zwar in folgender Reihenfolge: p-Chlorphenyl-, Benzyl-, Phenyl-, p-Methoxybenzyl-, H-. Die einzelnen Daten der Basizitätskonstanten sind der Tab. 3 zu entnehmen.

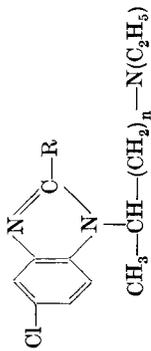


Tabelle IIb

R	n	Lösungsmittel	Maxima ($\nu \cdot 10^{-3}$) in $m\mu$	Minima ($\nu \cdot 10^{-3}$) in $m\mu$
—H	1	Methanol 0,1 n · HCl	+249 (5,2) 255 (5,0) 247 (4,0) 278 (5,3)	277 (2,5) 268 (1,9) 229 (2,9) 263 (3,2)
—H	2	Methanol 0,1 n · HCl	+251 (5,3) 256 (5,2) 247 (4,6) 277 (5,4)	290 (3,1) 290 (3,1) 284 (4,4) 288 (2,9)
—H	3	Methanol 0,1 n · HCl	+250 (6,5) 254 (6,8) 246 (4,5) 277 (6,0)	391 (3,3) 286 (5,3) 288 (2,9) 263 (3,3)
—CH ₃	1	Methanol 0,1 n · HCl	255 (8,2) 243 (5,3) 256 (7,7) 250 (4,5)	228 (3,1) 240 (5,7) 237 (4,2) 260 (4,4)
—CH ₃	2	Methanol 0,1 n HCl	283 (6,9) 279 (8,3) 285 (6,3) 280 (7,5)	263 (3,4) 269 (4,2) 270 (3,6) 260 (4,4)
—CH ₃	3	Methanol 0,1 n · HCl	285 (6,3) 279 (7,7) 285 (5,0) 239 (5,0)	282 (4,1) 288 (5,0) 284 (7,0) 290 (4,6)
—CH ₂ OH	1	Methanol 0,1 n · HCl	284 (6,8) 281 (9,5) 255 (7,0)	283 (3,1) 283 (6,0) 290 (3,1)
—CH ₂ OH	2	Methanol 0,1 n · HCl	284 (6,8) 290 (9,5) 255 (8,1)	285 (7,4) 285 (6,8) 290 (4,8)

+ Als Dihydrochlorid eingewogen.

Tabelle IIb (Fortsetzung)

R	n	Lösungsmittel	Maxima ($\nu \cdot 10^{-3}$) in $m\mu$	Minima ($\nu \cdot 10^{-3}$) in $m\mu$
—CH ₂ OH	3	Methanol 0,1 n · HCl	258 (7,0) — 284 (6,1) 280 (9,7)	293 (6,0) 288 (9,0)
—CH ₂ Cl	1	Methanol 0,1 n · HCl	— 284 (13,5) 281 (11,0)	293 (9,8) 289 (9,4)
—CH ₂ Cl	2	Methanol 0,1 n · HCl	— 284 (9,1) 281 (11,8)	293 (7,4) 289 (10,4)
—CH ₂ Cl	3	Methanol 0,1 n · HCl	— 284 (8,8) 281 (10,7)	293 (7,5) 289 (9,8)
Benzyl	1	Methanol 0,1 n · HCl	— 292 (7,8) 240 (22,6)	— 277 (6,2) 225 (17,0)
Benzyl	2	Methanol 0,1 n · HCl	— 292 (9,2) 289 (11,4)	— 277 (7,4) 267 (7,2)
Benzyl	3	Methanol 0,1 n · HCl	— 293 (9,4) 239 (19,7)	— 276 (7,5) 264 (6,6)
p-Methoxybenzyl	1	Methanol 0,1 n · HCl	— 296 (9,6) 246 (27,9)	— 276 (7,8) 268 (6,4)
p-Methoxybenzyl	2	Methanol 0,1 n · HCl	— 294 (11,4) 246 (24,3)	— 276 (8,9) 267 (7,8)
p-Methoxybenzyl	3	Methanol 0,1 n · HCl	— 294 (12,1) 246 (12,1)	— 276 (9,2) 266 (8,2)
Benzimidazol	—	Alkohol	244 (5,5)	279 (5,4)
5-Chlorbenzimidazol	—	Alkohol 0,1 n · HCl	248 (4,9) 238	286 (4,5) 282

Tabelle III

Verbindung	Basizitätskonstanten [Mol/l] berechnet aus		
	Dissoziation der Base	Halbäquivalenzpunkt	Hydrolyse des Salzes
1-(3'-Diäthylamino-propyl-(2'))-chlorbenzimidazol (IV)	K_1 $10^{-5,5}$ (10,05)	$10^{-5,9}$ (8,1)	—
	K_2 —	$10^{-10,8}$ (3,2)	$10^{-11,0}$ (2,65)
1-(4'-Diäthylaminobutyl-(2'))-5-chlor-benzimidazol (IVa)	K_1 $10^{-4,6}$ (10,5)	$10^{-4,5}$ (9,55)	—
	K_2 —	$10^{-10,2}$ (3,8)	$10^{-10,3}$ (3,0)
1-(5'-Diäthylamino-pentyl-(2'))-5-chlor-benzimidazol (IVb)	K_1 $10^{-4,3}$ (10,65)	$10^{-4,1}$ (9,95)	—
	K_2 —	$10^{-10,1}$ (3,95)	$10^{-10,1}$ (3,1)
p-Methoxybenzyl-(IX)	K_1 $10^{-8,2}$ (8,7)	$10^{-8,0}$ (6,05)	—
	K_2 —	$10^{-10,5}$ (3,55)	$10^{-10,2}$ (3,5)
p-Methoxybenzyl-(IXa)	K_1 $10^{-6,3}$ (9,4)	$10^{-6,1}$ (7,95)	—
	K_2 —	$10^{-10,0}$ (4,0)	$10^{-9,8}$ (3,25)
p-Methoxybenzyl-(IXb)	K_1 $10^{-5,2}$ (9,7)	$10^{-5,5}$ (8,55)	—
	K_2 —	$10^{-9,6}$ (4,45)	$10^{-9,4}$ (3,45)
p-Chlorphenyl-(XI)	K_1 $10^{-8,4}$ (8,6)	$10^{-8,0}$ (6,05)	—
	K_2 —	$10^{-11,1}$ (2,95)	$10^{-11,3}$ (2,5)
p-Chlorphenyl-(XIa)	K_1 $10^{-7,2}$ (9,2)	$10^{-6,8}$ (7,2)	—
	K_2 —	$10^{-10,9}$ (3,1)	$10^{-11,1}$ (2,6)
p-Chlorphenyl-(XIb)	K_1 $10^{-6,8}$ (9,4)	$10^{-6,2}$ (7,8)	—
	K_2 —	$10^{-10,8}$ (3,2)	$10^{-11,0}$ (2,65)

Experimenteller Teil

Sämtliche angeführten Schmp. wurden mit dem Mikroheitzisch nach BOËTIUS bestimmt und sind korrigiert.

Die Diäthylaminoäthylketone wurden nach den in der Literatur angegebenen Verfahren hergestellt.

1-Diäthylamino-2-aminopropan und 1-Diäthylamino-2-aminopentan wurden durch Hydrieren der Ketone in 13proz. alkoholischer Ammoniaklösung an Ra—Ni nach L. HASKELBERG¹⁷⁾ in 70proz. bzw. 73proz. Ausbeute erhalten. Das 1-Diäthylamino-3-aminobutan wurde nach O. J. MAGIDSON und A. M. GRIGOROWSKI¹⁷⁾ durch Reduktion des entsprechenden Oxims mittels Na-Butanol mit 36—50% Ausbeute hergestellt. 2,5-Dichlornitrobenzol wurde durch Nitrierung mit rauchender HNO₃ aus p-Dichlorbenzol in über 90% Ausbeute erhalten¹⁸⁾, Schmp. 54—55°.

N-(3-Diäthylaminopropyl-(2'))-2-nitro-4-chlor-anilin II

60 g (0,46 Mol) 1-Diäthylamino-2-aminopropan, 88 g (0,46 Mol) 2,5-Dichlornitrobenzol, 0,4 g Naturkupfer „C“, 36 g Na₂CO₃ und 260 cm³ Nitrobenzol wurden 5 Stunden

¹⁷⁾ O. J. MAGIDSON, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 396 (1936).

¹⁸⁾ JUNGLEISCH, Annal. d. Chem. [4] **15**, 257 (1868).

bei 130°, dann 1 Stunde bei 140° im Ölbad unter Rühren erhitzt. Die tiefrote Reaktionslösung wurde nach Erkalten mit 500 cm³ Äther verdünnt, mit 500 cm³ 5-n HCl extrahiert und je zweimal mit 100 cm³ Wasser gewaschen. Die wäßrigen Auszüge wurden zur Entfernung von Nitrobenzolresten noch zweimal mit je 200 cm³ Äther extrahiert und dann mit 3,5 Mol NaOH in 200 cm³ Wasser alkalisch gestellt. Die sich abscheidende Ölschicht wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung über KOH getrocknet und dann nach Abdampfen des Äthers im Vakuum destilliert. Es wurden 57,3 g eines roten Öls erhalten. Sdp.₃ 167–168°. Ein Hydrochlorid konnte nur als Öl erhalten werden. Zur Analyse wurde deshalb das Pikrat hergestellt, welches aus Alkohol/Wasser in hellorange Blättchen kristallisierte. Schmp. 158–160°.

C₁₉H₂₃ClN₆O₉ (514,8) ber.: C 6,89; gef.: Cl 6,65.

N-(4'-Diäthylaminobutyl-(2'))-2-nitro-4-chlor-anilin IIa

Die Herstellung erfolgte analog dem vorigen Präparat. Die Ausbeuten schwankten zwischen 41,5% und 55,3%. Die Verbindung wurde als rotes Öl erhalten, Sdp.₃ 179–183°.

Von dieser Verbindung konnte weder ein Hydrochlorid, noch ein Pikrat in kristalliner Form erhalten werden. Auch das Toluolsulfonat eignete sich nicht zur Analyse. Das Produkt wurde roh weiterverarbeitet und in den weiteren Synthesestufen durch Analysen bestätigt.

N-(5'-Diäthylaminopentyl-(2'))-2-nitro-4-chlor-anilin (3) IIb

Darstellung nach dem gleichen Verfahren. Rotes, zähes Öl, Sdp.₃ 196–197°. (Lit. 193–195°/3 mm).

N-(3'-Diäthylaminopropyl-(2'))-2-amino-4-chlor-anilin III

57,3 g (0,2 Mol) II wurden in der gleichen Menge Alkohol gelöst und in 180 cm³ 7-n HCl eingegossen. Die tiefrote Lösung wurde innerhalb von 5 Minuten portionsweise in eine heiße Lösung von 250 g (0,66 Mol) SnCl₂ · 2 H₂O in 180 cm³ einlaufen gelassen. Bis zur Zugabe von etwa der Hälfte der Nitroaminlösung wurde diese sofort entfärbt, während beim Zugießen der restlichen Menge ein roter Niederschlag ausfiel und die Lösung sich ebenfalls rot färbte. Durch anschließendes Erhitzen auf 100° wurde die Lösung klar und völlig entfärbt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 37,2 g (82,5% d.Th.) eines zähen, schwach gelblichen Öls erhalten, das nach kurzer Zeit zu blättrigen Kristallen erstarrte. Sdp.₃ 152–156°, Schmp. 40–43°.

C₁₃H₂₂ClN₃ (255,7) ber.: C 61,04; H 8,67; Cl 13,87;
gef.: C 61,24; H 8,91; Cl 13,59.

Ein kristallines Hydrochlorid konnte nicht erhalten werden.

N-(4'-Diäthylaminobutyl-(2'))-2-amino-4-chlor-anilin IIIa

Die Darstellung wurde analog vorstehender Verbindung durchgeführt. Ausbeuten 69–72% d. Th. Schwach gelbes Öl, welches sich an der Luft rasch braun färbte, unter N₂- oder H₂-Atmosphäre jedoch unbegrenzt haltbar war. Sdp.₃ 161–163°; n_D²⁰ = 1,5547. Mit FeCl₃-Lösung zeigen dieses und auch alle anderen beschriebenen Diamine eine intensive Rotfärbung (Phenazin-Reaktion). Aus Isopropanol-Äther wurde mit HCl ein Trihydrochlorid gefällt. Schmp. 140–145°.

C₁₄H₂₇Cl₄N₃ (379,2) ber.: C 44,42; H 7,18 Cl_{10nogen} 28,07;
gef.: C 44,73; H 7,39 Cl_{10nogen} 27,90.

N-(5'-Diäthylaminopentyl-(2'))-2-amino-4-chlor-anilin IIIb

Wurde in 79–81proz. Ausbeute aus I**b** nach (3) erhalten. Sdp.₃ 175–177° (Lit. 174 bis 176°); $n_D^{25} = 1,5521$ (Lit. $n_D^{25} = 1,5450$). Ein Hydrochlorid oder Pikrat konnten auch hierbei nicht kristallin erhalten werden.

1-(3'-Diäthylaminopropyl-(2'))-5-chlor-benzimidazol

Wurde erhalten durch 6 Stunden Kochen von III mit 88proz. Ameisensäure. Nach Aufarbeitung und Destillation im Vakuum wurde ein zähes, schwach gelbes Öl erhalten. Sdp.₃ 178–183°, Ausbeute 84% d. Th. Das Dihydrochlorid wurde aus Propanol/HCl/Äther als weißes hygroskopisches Kristallpulver erhalten. Schmp. 238–243°.

$C_{14}H_{22}Cl_3N_3$ (338,7) ber.: C 49,65; H 6,55; Cl₁₀gen 20,95;
gef.: C 49,22; H 6,65; Cl₁₀gen 20,54.

Das Diprikat wurde aus Aceton/Wasser als gelbes Kristallpulver erhalten, Schmp. 183–185°.

$C_{26}H_{26}ClN_9O_{14}$ (724,0) ber.: C 43,20; H 3,62; Cl 4,89;
gef.: C 43,11; H 3,88; Cl 5,05.

1-(3'-Diäthylaminopropyl-(2'))-2-methyl-5-chlor-benzimidazol

Aus III und Acetanhydrid durch 45 Minuten Erhitzen am Rückfluß. Nach Aufarbeitung der Reaktionslösung wurde die Substanz als Monopikrat isoliert. Gelbe Nadeln aus Aceton/Wasser, Schmp. 160–162° (41% d. Th.).

$C_{21}H_{23}ClN_6O_7$ (508,9) ber.: C 49,64; H 4,96; Cl 6,97;
gef.: C 49,36; H 4,87; Cl 6,11.

1-(4'-Diäthylaminobutyl-(2'))-2-hydroxymethyl-5-chlor-benzimidazol

Zur Darstellung dieser Verbindung wurden 4,05 g (0,015 Mol) I**b** und 2,3 g (0,03 Mol) Glykolsäure 2 Stunden auf 190–200° im Ölbad erhitzt. Bei 170° begann die Abspaltung von Wasser, das durch Anlegen eines leichten Vakuums aus der Reaktionsmischung entfernt wurde. Nach der Reaktion betrug der Gewichtsverlust 0,55 g, das entspricht etwa 0,03 Mol Wasser. Die Phenazin-Probe mit FeCl₃ verlief negativ. Nach Aufarbeitung der Schmelze wurde ein hellgelbes, zähes Öl erhalten, welches nach 2 Monaten zu harzigen, braunen Nadeln erstarrt war. Sdp.₃ 195–205° (72% d. Th.). Das Dihydrochlorid ist äußerst hygroskopisch, Schmp. 201–216°.

$C_{16}H_{26}Cl_3N_3O$ (382,8) ber.: Cl₁₀gen 18,51;
gef.: Cl₁₀gen 17,98.

Das Diprikat bildet bräunliche Prismen, Schmp. 198–200°

$C_{28}H_{30}ClN_9O_{15}$ (768,1) ber.: C 43,80; H 3,94; Cl 4,62;
gef.: C 43,90; H 4,07; Cl 4,36.

1-(4'-Diäthylaminobutyl-(2'))-2-chlormethyl-benzimidazol

Durch Umsetzung von 3,9 g (0,0145 Mol) I**b** und 2,4 g (0,025 Mol) Chloressigsäure in 15 cm³ 7-n HCl nach PHILLIPS⁹). Die Lösung färbte sich hierbei tiefrot. Nach Aufarbeiten wurde die Substanz als Diprikat isoliert, welches aus Aceton/Alkohol/Wasser

(1:1:1) in prächtigen orangegelben Blättchen ausfiel. Ausbeute 2,2 g (39% d. Th.), Schmp. 218—222°.

$C_{23}H_{25}Cl_2H_9O_{14}$ (786,5) ber.: C 42,75; H 3,92; Cl 9,01;
gef.: C 42,66; H 3,85; Cl 8,86.

1-(3-Diäthylaminopropyl-(2′))-3-benzyl-5-chlor-benzimidazol

3,85 g (0,015 Mol) II wurden mit 4,2 g (0,03 Mol) Phenylelessigsäure bei 180° 1,5 Stunden verschmolzen und dann noch 30 Minuten auf 200° gehalten. Nach Aufarbeitung und Destillation im Vakuum wurden 4,6 g (86% d. Th.) eines gelben sehr zähen Öls vom Sdp.₃ 215—220° erhalten. Es erstarrte innerhalb mehrerer Wochen zu einem wachsartigen Produkt, das zwischen 47° und 76° erweicht und schließlich schmilzt.

$C_{33}H_{32}ClN_3O_{14}$ (814,1) ber.: C 48,68; H 3,96;
gef.: C 48,49; H 4,07.

Die Mikroelementaranalysen wurden von FR. F. KNOBLOCH, die Halogenbestimmungen und Aufnahme der UV-Spektren von FR. N. SMIRNOWA durchgeführt, wofür wir an dieser Stelle herzlich danken.

Berlin-Buch, Institut für Pharmakologie, Medizin.-biolog. Forschungszentrum, Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 30. Oktober 1961.